

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
28 août 2003 (28.08.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/071278 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
G01N 33/552, B01L 3/00

Philippe [FR/FR]; 130, impasse Caravelle, Bat. A,
F-34000 MONTPELLIER (FR). TROUSSIER, Alain
[FR/FR]; 7, place des Jacobins, F-38130 ECHIROLLES
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/00569

(74) Mandataire : LEHU, Jean; c/o Brevatome, 3, rue du Docteur Lancereaux, F-75008 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :
20 février 2003 (20.02.2003)

(81) États désignés (national) : JP, US.

(25) Langue de dépôt : français

(84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR).

(30) Données relatives à la priorité :
02/02204 21 février 2002 (21.02.2002) FR

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE [FR/FR]; 31/33, rue de la Fédération, F-75752 PARIS 15ème (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

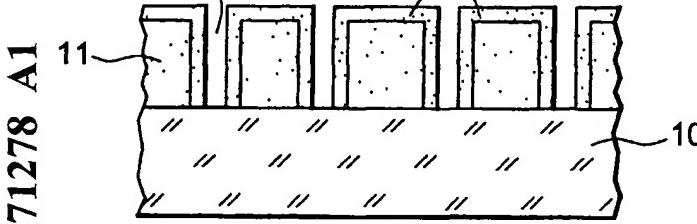
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : REVOL-CAVALIER, Frédéric [FR/FR]; 11, rue de la Saulne, F-38180 SEYSSINS (FR). COMBETTE,



(54) Title: COMPONENT FOR BIOLOGICAL OR BIOCHEMICAL ANALYSIS MICROFLUIDIC SYSTEM

(54) Titre : COMPOSANT POUR MICROSYSTÈME D'ANALYSE BIOLOGIQUE OU BIOCHIMIQUE



(57) Abstract: The invention concerns a component for biological or biochemical analysis microfluidic system made from a support and having at least a chemically functionalized surface zone, to enable therein formation of a chemical function for adhesion of biological or biochemical elements, and/or electrically functionalized, to enable therein formation of electric loads. The support comprises a part (11) consisting of an inert material and coated with a layer (13) of a material capable of being chemically and/or electrically functionalized to provide the functionalized surface zone.

WO 03/071278 A1

(57) Abrégé : L'invention concerne un composant pour microsystème d'analyse biologique ou biochimique formé à partir d'un support et possédant au moins une zone de surface fonctionnalisée chimiquement, pour y permettre la formation d'une chimie d'accrochage d'éléments biologiques ou biochimiques, et/ou électriquement, pour y permettre la formation de charges électriques. Le support comprend une partie (11) constituée d'un matériau inerte et recouverte d'une couche (13) d'un matériau fonctionnalisable chimiquement et/ou électriquement pour fournir ladite zone de surface fonctionnalisée.

**COMPOSANT POUR MICROSYSTEME D'ANALYSE BIOLOGIQUE OU
BIOCHIMIQUE**

DESCRIPTION

5 DOMAINE TECHNIQUE

La présente invention concerne un composant pour microsystème d'analyse biologique ou biochimique. Elle concerne également un procédé de réalisation d'un tel composant.

10 ETAT DE LA TECHNIQUE ANTERIEURE

Un microsystème pour l'analyse biologique ou biochimique est réalisé à partir d'un support ou substrat choisi pour qu'une surface (qui peut être constituée de plusieurs zones) de ce support ou substrat apporte une ou plusieurs fonctions. Il peut s'agir d'une fonctionnalité chimique ou d'une fonctionnalité électrique.

La fonctionnalité chimique intervient lorsque des éléments biologiques ou biochimiques doivent être accrochés au support. Généralement, les supports sont en verre ou en silicium, ce qui permet l'accrochage des éléments biologiques ou biochimiques par une chimie de couplage bien maîtrisée, par exemple par silanisation.

La fonctionnalité électrique intervient pour la circulation de fluides dans des micro-canaux ou des micro-réservoirs. Les microsystèmes à circulation de fluides utilisent généralement des pompages électrocinétiques, tels que l'électro-osmose, pour faire circuler des fluides dans des micro-canaux et

micro-réservoirs réalisés dans les supports. Ces modes de pompage imposent l'existence de surfaces électriquement actives. C'est l'utilisation de champs électriques élevés, combinés à la présence de surfaces 5 électriquement actives, qui permet un écoulement fluidique. Les supports connus, en verre, en silice ou en silicium revêtu de silice, conviennent bien à ces modes de pompage.

Les supports en verre, en silice ou en 10 silicium revêtu de silice conviennent donc bien à l'obtention des fonctionnalités chimique et électrique.

Il est de plus en plus fait référence à l'utilisation de matériaux inertes tels que les polymères, les plastiques, les colles, dans la 15 réalisation de ces microsystèmes. Cependant, la chimie d'accrochage des éléments biologiques ou biochimiques sur ces matériaux inertes dépend de leur formulation chimique et reste délicate à mettre en œuvre. Des matériaux tels que les plastiques moulés pour réaliser 20 des micro-canaux, des polymères ou des résines photosensibles pour réaliser des microstructures seraient très largement utilisées dès lors qu'il serait possible d'y accrocher facilement des éléments biologiques ou biochimiques. En effet, ces matériaux 25 sont de faible coût et sont utilisables en grande série.

Par ailleurs, les écoulements électrocinétiques sont problématiques dans des matériaux tels que les polymères classiques et 30 nécessitent l'emploi de techniques lourdes telles que l'activation par plasma afin de générer des surfaces

électriquement chargées. Cependant, il a été montré que ceci ne permet pas d'activer définitivement la surface traitée. Le système évolue donc dans le temps.

EXPOSÉ DE L'INVENTION

5 La présente invention apporte une solution aux problèmes exposés ci-dessus. Elle permet l'utilisation de matériaux chimiquement inertes (les polymères, les résines, les plastiques, les colles, etc.) pour réaliser des supports de composants pour
10 microsystèmes d'analyse biologique ou biochimique, les surfaces de ces matériaux étant traitées pour les rendre fonctionnalisables afin de permettre l'accrochage d'éléments biologiques ou biochimiques. Le traitement consiste à déposer sur les surfaces
15 concernées une couche d'un matériau fonctionnalisable. Les éléments biologiques ou biochimiques peuvent ensuite être greffés par des techniques classiques, par exemple par une technique de silanisation.

Le matériau fonctionnalisable peut être
20 déposé sur une surface plane du support ou sur une surface structurée du support qui peut être en plastique moulé, en polymère photosensible ou non ou une colle sérigraphiée. La couche de matériau fonctionnalisable peut être déposée postérieurement à la réalisation d'un composant structuré. Elle peut également être gravée par les techniques utilisées en microtechnologie (gravure plasma ou chimique) afin de ne couvrir qu'une partie de la surface du composant.

Le matériau déposé peut aussi être un
30 matériau procurant une fonctionnalité électrique au

composant, ce qui autorise la circulation de fluides par pompage électrocinétique.

L'invention a donc pour objet un composant pour microsystème d'analyse biologique ou biochimique 5 formé à partir d'un support et possédant au moins une zone de surface fonctionnalisée chimiquement, pour y permettre la formation d'une chimie d'accrochage d'éléments biologiques ou biochimiques, et/ou électriquement, pour y permettre la formation de 10 charges électriques, caractérisé en ce que le support comprend au moins une partie constituée d'un matériau inerte et recouverte d'une couche d'un matériau fonctionnalisable chimiquement et/ou électriquement pour fournir ladite zone de surface fonctionnalisée.

15 De préférence, ladite partie est constituée d'un matériau choisi parmi un polymère, un plastique, une résine et une colle. Le polymère peut être un polyimide.

20 Ladite partie peut former le support dans sa totalité.

Le support peut comprendre un substrat supportant ladite partie. Le substrat peut être en un matériau choisi parmi le verre, le silicium, un polymère et un métal.

25 Ladite partie peut être structurée.

Avantageusement, le matériau fonctionnable est choisi parmi la silice, la silice synthétisée et le nitrure de silicium.

30 Ladite zone de surface peut supporter des fonctions chimiques aptes à assurer la fixation

d'éléments biologiques ou d'autres fonctions chimiques sur ladite zone de surface.

Ladite zone de surface peut supporter des fonctions chimiques aptes à assurer la présence de 5 charges électriques sur ladite zone de surface.

L'invention a aussi pour objet un procédé de réalisation d'un composant pour microsystème d'analyse biologique ou biochimique à partir d'un support, le support devant présenter au moins une zone 10 de surface fonctionnalisée chimiquement pour y permettre la formation d'une chimie d'accrochage d'éléments biologiques ou biochimiques, et/ou électriquement, pour y permettre la formation de charges électriques, caractérisé en ce qu'il comprend 15 les étapes suivantes :

- préparation d'un support comprenant au moins une partie constituée d'un matériau inerte,
- dépôt sur ladite partie d'une couche d'un matériau fonctionnalisable chimiquement et/ou 20 électriquement pour fournir ladite zone de surface fonctionnalisée.

L'étape de préparation peut comprendre la formation de ladite partie en matériau inerte sur un substrat. La partie en matériau inerte peut être formée 25 par dépôt.

Eventuellement, avant l'étape de dépôt de la couche de matériau fonctionnalisable, ladite partie est soumise à une étape de structuration.

L'étape de préparation peut comprendre le 30 moulage de ladite partie constituée d'un matériau inerte.

Le procédé peut comprendre en outre les étapes suivantes :

- avant l'étape de dépôt de la couche de matériau fonctionnalisable, le dépôt d'une couche de protection sur ladite partie à l'exclusion de la zone de surface devant être fonctionnalisée,

- après l'étape de dépôt de la couche de matériau fonctionnalisable sur la totalité de ladite partie, le lift-off de la couche de matériau fonctionnalisable recouvrant la couche de protection par élimination de la couche de protection.

Le dépôt de la couche de matériau fonctionnalisable peut être un dépôt de silice synthétisée obtenu par un procédé sol-gel.

Le dépôt de la couche de matériau fonctionnalisable peut être un dépôt de silice ou de nitrule de silicium obtenu par une technique d'évaporation ou de pulvérisation.

Le procédé peut comprendre en outre une étape de gravure de la couche de matériau fonctionnalisable. Cette gravure peut être une gravure plasma ou une gravure chimique.

BRÈVE DESCRIPTION DES DESSINS

L'invention sera mieux comprise et d'autres avantages et particularités apparaîtront à la lecture de la description qui va suivre, donnée à titre d'exemple non limitatif, accompagnée des dessins annexés parmi lesquels :

- les figures 1A à 1C sont des vues en coupe illustrant la réalisation d'un premier composant

pour microsystème d'analyse biologique ou biochimique selon l'invention,

- les figures 2A à 2C sont des vues en coupe illustrant la réalisation d'un deuxième composant 5 pour microsystème d'analyse biologique ou biochimique selon l'invention.

DESCRIPTION DÉTAILLÉE DE MODES DE RÉALISATION DE L'INVENTION

10 Les figures 1A à 1C illustrent la réalisation d'un composant pour microsystème d'analyse biologique ou biochimique à partir d'un substrat en verre.

La réalisation de microsystèmes biologiques ou biochimiques dans un substrat en verre est délicate. Au-delà de quelques micromètres de gravure, les impuretés contenues dans le verre bloquent la gravure. Le verre est donc gravé par voie chimique avec des solutions contenant de l'acide fluorhydrique. La 15 gravure chimique du verre est une gravure isotrope, ce qui limite la forme et les dimensions des motifs réalisables. L'invention permet de s'affranchir de la gravure du verre en réalisant le composant dans un matériau structurable tel qu'un polymère photosensible 20 ou non, une résine photosensible ou une colle. Ce matériau structurable est ensuite recouvert d'un matériau fonctionnalisable tel qu'une silice synthétique, une silice ou un nitrure de silicium obtenus par évaporation ou par pulvérisation, ou tout 25 autre matériau fonctionnalisable que l'on peut déposer sur le matériau structurable.

La fonctionnalisation n'est plus réalisée directement sur le substrat en verre mais par l'intermédiaire de la couche de matériau fonctionnalisable déposée sur le matériau structurable.

5 Le substrat supportant le matériau structurable peut alors être de nature diverse. Il peut être en verre, en silicium, en polymère, en métal ou en tout matériau sur lequel on peut déposer une couche de matériau structurable.

10 La figure 1A montre un substrat 10 constitué par une plaque de silicium de 100 mm de diamètre. Sur le substrat 10, une couche de matériau structurable 11 est déposée. Il s'agit d'un polymère polyimide photosensible commercialisé sous 15 l'appellation "Probimide 7510". La couche 11 est déposée à la tournette, à une vitesse de ..3000 tours/minute, puis recuite à 110°C sur une plaque chauffante. Le substrat 10 et la couche 11 forment un support.

20 La couche 11 est insolée par des rayons ultra-violets à travers un masque, puis développée afin d'obtenir le composant souhaité. C'est ce que montre la figure 1B. La couche 11 est structurée par la présence d'ouvertures 12 exposant le substrat 10.

25 Le polyimide est ensuite recuit à 150°C sur une plaque chauffante puis à 300°C dans un four de traitement thermique.

La figure 1C montre le composant obtenu après le dépôt d'une couche de matériau fonctionnalisable 13 sur la couche 11. Le matériau fonctionnalisable est par exemple de la silice

synthétique commercialisée sous l'appellation "SOG 512" part la société Honeywell. La silice synthétique est déposée à la tournette à 1000 tours/minute puis recuite sur une plaque chauffante d'abord à 110°C puis à 250°C.

5 Les figures 2A à 2C illustrent la réalisation d'un composant à partir d'un plastique moulé présentant un micro-canal fonctionnalisable.

10 L'utilisation du plastique moulé pour la réalisation de composants biologiques ou biochimiques est une technique très prometteuse dès lors que le composant peut être fonctionnalisé. L'invention permet la fonctionnalisation, par une silice synthétique, d'une partie de la structure moulée, par exemple un micro-canal.

15 La figure 2A montre un support 20 en plastique moulé, pourvu d'un canal 21 réalisé par le moulage. Sur la partie supérieure du support 20, une couche 22 de matériau de protection est déposée. Il peut s'agir d'une résine photosensible utilisée en 20 microtechnologie. La résine est déposée à la tournette, à 2000 tours/minute puis recuite à 90°C à l'étuve.

Ensuite, comme le montre la figure 2B, une couche de silice, obtenue par évaporation d'une charge de silice dans un groupe d'évaporation, est déposée sur 25 le support. La couche de silice forme un dépôt 23 sur la couche 22 de matériau de protection et un dépôt 24 sur le fond du canal 21.

La couche de protection est ensuite enlevée dans un bain chimique, par exemple dans un bain 30 d'acétone. Sa dissolution entraîne le décrochage de la silice déposée à sa surface. Le résultat obtenu est

visible sur la figure 2C. Seule la couche de silice 24 contenue au fond du canal 21 subsiste.

L'invention trouve une application dans tous les cas où l'on désire fonctionnaliser 5 biologiquement ou biochimiquement une partie ou la totalité d'une surface d'un matériau inerte chimiquement à la fonctionnalisation. Elle trouve aussi une application lorsqu'il est nécessaire d'utiliser une couche de matériau électriquement actif.

10 Selon la nature du matériau fonctionnalisable, différentes techniques peuvent être employées pour le fonctionnaliser. Pour des matériaux tels que le silicium, l'oxyde de silicium, le nitrure de silicium ou la silice synthétique, un traitement de 15 silanisation permet de fixer à la surface de ces matériaux des fonctions chimiques qui assureront ultérieurement la fixation d'éléments biologiques ou de fonctions chimiques.

Différents types de silanes peuvent être 20 utilisés. Chacun possède son propre protocole de fixation à la surface du matériau à fonctionnaliser. Le choix du silane à employer dépend de la fonction chimique que l'on veut utiliser soit directement, soit pour la réalisation ultérieure d'une réaction chimique 25 ou de la fixation d'un élément biologique. Parmi les silanes les plus couramment utilisés, on peut citer l'aminopropyltriéthoxysilane, l'aminopropyldiméthyléthoxysilane, le silane époxy, le 2-(hydroxyéthyl)-3-aminopropyltriéthoxysilane.

A titre d'exemple, le protocole de silanisation utilisé pour l'aminopropyltriéthoxysilane est le suivant :

- traitement de la surface concernée par un plasma d'oxygène (Nextral 310) à 150 watts pendant 30 secondes pour créer sur la surface des fonctions silanol ;

- 5 - incubation dans une solution de silane à 10% dans de l'éthanol à 95% pendant 12 heures ;
10 - rinçage à l'eau distillée ;
- rinçage à l'éthanol à 95%
- recuit à 110°C pendant 3 heures en étuve.

On peut fixer directement des oligonucléotides synthétisés avec une fonction aldéhyde 15 ou par l'intermédiaire d'un glutaraldéhyde si les oligonucléotides sont synthétisés avec une fonction NH₂.

Cette technique de silanisation permet de fixer des oligonucléotides, des protéines ou tout 20 élément biologique ou chimique compatible avec les fonctions présentes sur le silane fixé au matériau fonctionnalisé (fonctions amine, acide aldéhyde, ester activé,...).

Si le matériau à fonctionnalisier est une 25 couche d'or, on utilise la fixation de thiols ou de composés disulfurés sur la surface de cette couche métallique. Comme pour les silanes, différents thiols permettent d'obtenir à la surface de la couche à fonctionnalisier les fonctions chimiques nécessaires aux 30 réactions chimiques voulues. Les techniques de fixation des thiols sur une surface métallique sont connues, par

exemple par le document suivant : « Formation of Monolayer Films by the Spontaneous Assembly of Organic Thiols from Solution onto Gold » de C. D. BAIN et al., J. Am. Chem. Soc. 1989, Vol. 111, N° 1, pages 321 à 5 335.

Toujours à titre d'exemple, on peut citer le greffage d'acide mercapto-propionique ou de cystamine en incubant une solution à 1mM pendant 3 heures dans de l'éthanol absolu à température ambiante.

10 Pour une fonctionnalisation électrique, on peut obtenir des charges électriques en surface de silice synthétique, de silicium, de nitrure de silicium et d'oxyde de silicium en greffant un aminopropyltriéthoxysilane sur la couche à 15 fonctionnaliser selon le protocole présenté ci-dessus. Un traitement en milieu acide (par exemple HCl .0,2M) permet de protéger le groupement amine du silane et d'obtenir des charges électriques en surface du matériau fonctionnalisé.

20 L'invention peut être avantageusement utilisée dans le domaine des systèmes d'analyse biologique et biochimique ainsi que dans les systèmes appelés "lab-on-chip".

REVENDICATIONS

1. Composant pour microsystème d'analyse biologique ou biochimique formé à partir d'un support 5 et possédant au moins une zone de surface fonctionnalisée chimiquement, pour y permettre la formation d'une chimie d'accrochage d'éléments biologiques ou biochimiques, et/ou électriquement, pour y permettre la formation de charges électriques, 10 caractérisé en ce que le support comprend au moins une partie (11, 20) constituée d'un matériau inerte et recouverte d'une couche (13, 24) d'un matériau fonctionnalisable chimiquement et/ou électriquement pour fournir ladite zone de surface fonctionnalisée.

15

2. Composant selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite partie (11, 20) est constituée d'un matériau choisi parmi un polymère, un plastique, une résine et une colle.

20

3. Composant selon la revendication 2, caractérisé en ce que le polymère est un polyimide.

25

4. Composant selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite partie (20) forme le support dans sa totalité.

30

5. Composant selon la revendication 1, caractérisé en ce que le support comprend un substrat (10) supportant ladite partie (11).

6. Composant selon la revendication 5, caractérisé en ce que le substrat (10) est en un matériau choisi parmi le verre, le silicium, un polymère et un métal.

5

7. Composant selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que ladite partie (11, 20) est structurée.

10

8. Composant selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le matériau fonctionnalisable est choisi parmi la silice, la silice synthétisée et le nitrure de silicium.

15

9. Composant selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que ladite zone de surface supporte des fonctions chimiques aptes à assurer la fixation d'éléments biologiques ou d'autres fonctions chimiques sur ladite zone de surface.

20

10. Composant selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que ladite zone de surface supporte des fonctions chimiques aptes à assurer la présence de charges électriques sur ladite zone de surface.

25

11. Procédé de réalisation d'un composant pour microsystème d'analyse biologique ou biochimique à partir d'un support, le support devant présenter au moins une zone de surface fonctionnalisée chimiquement pour y permettre la formation d'une chimie d'accrochage

d'éléments biologiques ou biochimiques, et/ou électriquement, pour y permettre la formation de charges électriques, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

5 - préparation d'un support comprenant au moins une partie (11, 20) constituée d'un matériau inerte,

10 - dépôt sur ladite partie (11, 20) d'une couche (13, 24) d'un matériau fonctionnalisable chimiquement et/ou électriquement pour fournir ladite zone de surface fonctionnalisée.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'étape de préparation comprend 15 la formation de ladite partie (11) en matériau inerte sur un substrat (10).

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que ladite partie (11) en matériau 20 inerte est formée par dépôt.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 13, caractérisé en ce que, avant l'étape de dépôt de la couche de matériau 25 fonctionnalisable, ladite partie (11) est soumise à une étape de structuration.

15. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'étape de préparation comprend 30 le moulage de ladite partie (20) constituée d'un matériau inerte.

16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 15, caractérisé en ce qu'il comprend en outre les étapes suivantes :

5 - avant l'étape de dépôt de la couche de matériau fonctionnalisable, le dépôt d'une couche de protection (22) sur ladite partie (20) à l'exclusion de la zone de surface devant être fonctionnalisée,

10 - après l'étape de dépôt de la couche de matériau fonctionnalisable (23, 24) sur la totalité de ladite partie (20), le lift-off de la couche de matériau fonctionnalisable (23) recouvrant la couche de protection (22) par élimination de la couche de protection.

15

17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 16, caractérisé en ce que le dépôt de la couche de matériau fonctionnalisable (13) est un dépôt de silice synthétisée obtenu par un procédé sol-gel.

18. Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 16, caractérisé en ce que le dépôt de la couche de matériau fonctionnalisable est un dépôt (23, 24) de silice ou de nitrure de silicium obtenu par une technique d'évaporation ou de pulvérisation.

19. Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 18, caractérisé en ce qu'il comprend en outre une étape de gravure de la couche de matériau fonctionnalisable.

20. Procédé selon la revendication 19,
caractérisé en ce que la gravure de la couche de
matériau fonctionnalisable est une gravure plasma ou
5 une gravure chimique.

1 / 2

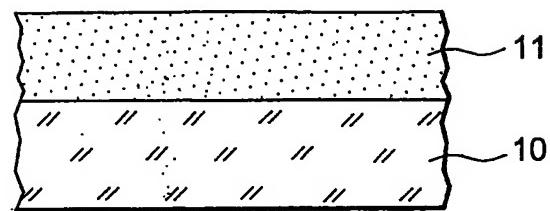


FIG. 1A

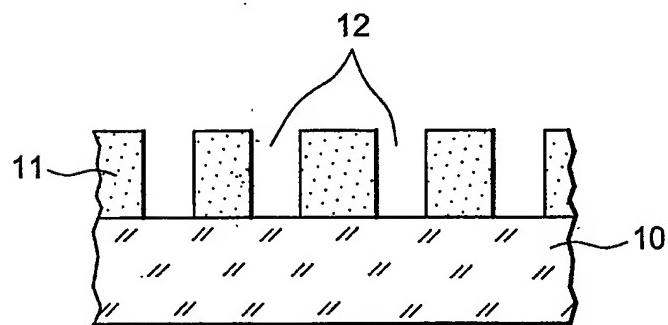


FIG. 1B

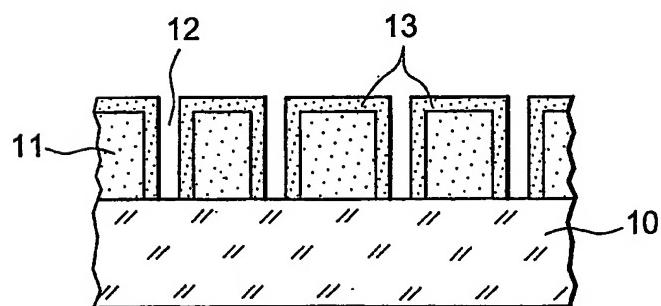


FIG. 1C

2 / 2

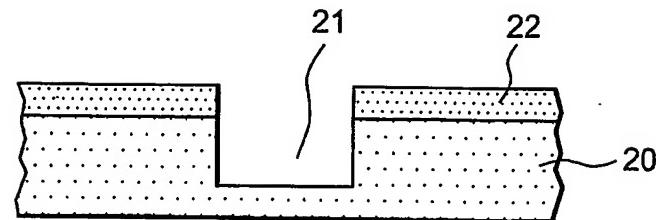


FIG. 2A

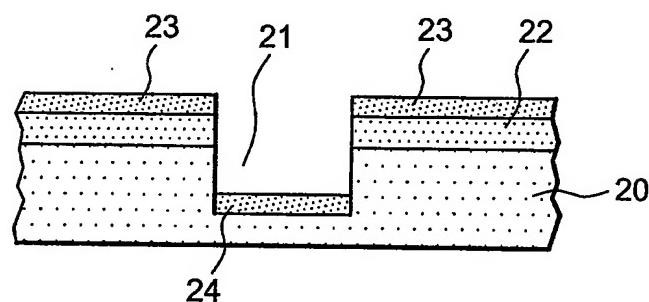


FIG. 2B

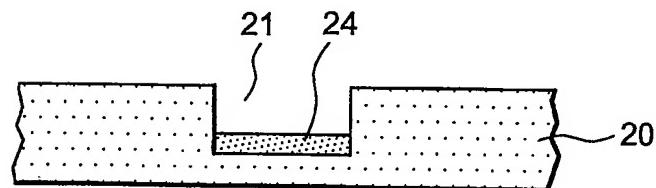


FIG. 2C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|-------------------------|
| Internal Application No |
| PCT/Fr 03/00569 |

| |
|-------------------------------------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER |
| IPC 7 G01N33/552 B01L3/00 |

| |
|---|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC |
|---|

| |
|--------------------|
| B. FIELDS SEARCHED |
|--------------------|

| |
|---|
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) |
| IPC 7 G01N B01L |

| |
|---|
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched |
|---|

| |
|--|
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) |
|--|

| |
|---|
| EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data |
|---|

| |
|--|
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |
|--|

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| X | "Flexible fused silica capillary tubing" POLYMICRO TECHNOLOGIES, 'Online! October 1998 (1998-10), page 1 XP002228544 Retrieved from the Internet: <URL:www.optronis.com/docs/polymicro/tubepage.pdf> 'retrieved on 2003-01-24! page 1 | 1-20 |
| X | WO 94 25862 A (UNIV WASHINGTON) 10 November 1994 (1994-11-10) figure 3 | 1-20 |
| X | WO 01 04613 A (LIU SHAORONG) 18 January 2001 (2001-01-18) page 18, line 23-25 | 1-20 |
| | -/- | |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

| |
|---|
| Date of the actual completion of the international search |
|---|

| |
|-------------|
| 1 July 2003 |
|-------------|

| |
|--|
| Date of mailing of the international search report |
|--|

| |
|------------|
| 17/07/2003 |
|------------|

| |
|-------------------------------------|
| Name and mailing address of the ISA |
|-------------------------------------|

| |
|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 |
|---|

| |
|--------------------|
| Authorized officer |
|--------------------|

| |
|---------------|
| Pellegrini, P |
|---------------|

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/FR 03/00569

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| X | US 6 321 791 B1 (CHOW CALVIN Y H) 27 November 2001 (2001-11-27) claims 1,5 — | 1-20 |
| X | US 5 008 358 A (ANDERSON LARRY ET AL) 16 April 1991 (1991-04-16) column 11, line 44-47 — | 1-20 |
| A | DUFFY ET AL: "Rapid Prototyping of Microfluidic Systems in Poly(dimethylsiloxane)" ANALYTICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, COLUMBUS, US, vol. 70, 1998, pages 4974-4984, XP002149044 ISSN: 0003-2700 abstract — | 1-20 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

tion on patent family members

| | |
|-----------------|----------------|
| Internati | Application No |
| PCT/FR 03/00569 | |

| Patent document cited in search report | | Publication date | | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|----|------------------|----|-------------------------|--|------------------|
| WO 9425862 | A | 10-11-1994 | WO | 9425862 A1 | | 10-11-1994 |
| WO 0104613 | A | 18-01-2001 | US | 6533914 B1 | | 18-03-2003 |
| | | | AU | 5905300 A | | 30-01-2001 |
| | | | EP | 1210590 A1 | | 05-06-2002 |
| | | | WO | 0104613 A1 | | 18-01-2001 |
| US 6321791 | B1 | 27-11-2001 | US | 6167910 B1 | | 02-01-2001 |
| | | | US | 2002023684 A1 | | 28-02-2002 |
| US 5008358 | A | 16-04-1991 | AT | 93241 T | | 15-09-1993 |
| | | | CA | 2024101 A1 | | 07-07-1990 |
| | | | DE | 69002815 D1 | | 23-09-1993 |
| | | | DE | 69002815 T2 | | 31-03-1994 |
| | | | DK | 425591 T3 | | 01-11-1993 |
| | | | EP | 0425591 A1 | | 08-05-1991 |
| | | | ES | 2058889 T3 | | 01-11-1994 |
| | | | WO | 9007528 A1 | | 12-07-1990 |
| | | | JP | 4501436 T | | 12-03-1992 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demand International No
PCT/FR 03/00569

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 G01N33/552 B01L3/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 G01N B01L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| X | "Flexible fused silica capillary tubing" POLYMICRO TECHNOLOGIES, 'en ligne! octobre 1998 (1998-10), page 1 XP002228544 Extrait de l'Internet: <URL:www.optronis.com/docs/polymicro/tubepage.pdf> 'extrait le 2003-01-24! page 1 | 1-20 |
| X | WO 94 25862 A (UNIV WASHINGTON) 10 novembre 1994 (1994-11-10) figure 3 | 1-20 |
| X | WO 01 04613 A (LIU SHAORONG) 18 janvier 2001 (2001-01-18) page 18, ligne 23-25 | 1-20 |
| | | -/- |

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 juillet 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/07/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Pellegrini, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 03/00569

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| X | US 6 321 791 B1 (CHOW CALVIN Y H) 27 novembre 2001 (2001-11-27) revendications 1,5 ----- | 1-20 |
| X | US 5 008 358 A (ANDERSON LARRY ET AL) 16 avril 1991 (1991-04-16) colonne 11, ligne 44-47 ----- | 1-20 |
| A | DUFFY ET AL: "Rapid Prototyping of Microfluidic Systems in Poly(dimethylsiloxane)" ANALYTICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, COLUMBUS, US, vol. 70, 1998, pages 4974-4984, XP002149044 ISSN: 0003-2700 abrégé ----- | 1-20 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux n^os de familles de brevets

| | |
|---------|--------------|
| Demande | nationale No |
| PCT/Fr | 03/00569 |

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | | Membre(s) de la famille de brevet(s) | | Date de publication |
|--|----|---------------------|----|--------------------------------------|--|---------------------|
| WO 9425862 | A | 10-11-1994 | WO | 9425862 A1 | | 10-11-1994 |
| WO 0104613 | A | 18-01-2001 | US | 6533914 B1 | | 18-03-2003 |
| | | | AU | 5905300 A | | 30-01-2001 |
| | | | EP | 1210590 A1 | | 05-06-2002 |
| | | | WO | 0104613 A1 | | 18-01-2001 |
| US 6321791 | B1 | 27-11-2001 | US | 6167910 B1 | | 02-01-2001 |
| | | | US | 2002023684 A1 | | 28-02-2002 |
| US 5008358 | A | 16-04-1991 | AT | 93241 T | | 15-09-1993 |
| | | | CA | 2024101 A1 | | 07-07-1990 |
| | | | DE | 69002815 D1 | | 23-09-1993 |
| | | | DE | 69002815 T2 | | 31-03-1994 |
| | | | DK | 425591 T3 | | 01-11-1993 |
| | | | EP | 0425591 A1 | | 08-05-1991 |
| | | | ES | 2058889 T3 | | 01-11-1994 |
| | | | WO | 9007528 A1 | | 12-07-1990 |
| | | | JP | 4501436 T | | 12-03-1992 |